

Клинически значимое нетяжелое кровотечение определяли как явное кровотечение, не удовлетворяющее критериям тяжелого кровотечения, но при котором требовалось вмешательство медицинских работников, обращение к врачу или перерыв в приеме исследуемого препарата, а также развитие дискомфорта или ограничений повседневной активности. Суммарное клиническое преимущество применения исследуемых препаратов оценивали с помощью комбинированного показателя частоты развития повторных ВТЭ с клиническими проявлениями и тяжелых кровотечений.

Результаты

В период с января 2010 г. по октябрь 2012 г. в исследование в целом были включены 8292 больных (с ТГВ и ЭЛА 4921 и 3319 больных соответственно), которых распределяли в группу эдоксабана ($n=4118$) или группу варфарина ($n=4122$). В группе варфарина продолжительность периода, в течение которого МНО находилось в терапевтическом диапазоне (от 2,0 до 3,0) достигало 63,5% от общей продолжительности наблюдения, а продолжительность периода, в течение которого МНО было выше 3,0 или ниже 2,0 составляла 17,6 и 18,9% от общей продолжительности наблюдения. По влиянию на основной показатель эффективности прием эдоксабана был не менее эффективен, чем применение варфарина: в группе эдоксабана и группе варфарина неблагоприятные исходы, вклю-

ченные в такой показатель, развились у 3,2% и 3,5% больных соответственно (отношение риска 0,89 при 95% ДИ от 0,70 до 1,13; $p<0,001$ для анализа, выполненного с целью проверки гипотезы о том, что прием эдоксабана не менее эффективен, чем применение варфарина). Неблагоприятные исходы, включенные в показатель безопасности, в группе эдоксабана и группе варфарина развились у 8,5% и 10,3% больных соответственно (отношение риска 0,81 при 95% ДИ от 0,71 до 0,94; $p=0,004$ для анализа, выполненного для проверки гипотезы о более высокой безопасности применения эдоксабана). Частота развития других неблагоприятных исходов была сходной в обеих группах. В целом у 938 больных с ЭЛА отмечалась дисфункция правого желудочка, которую оценивали по уровню *N*-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида. Частота развития повторных ВТЭ у таких больных при приеме эдоксабана и применении варфарина достигала 3,3% и 6,2% соответственно (отношение риска 0,52 при 95% ДИ от 0,28 до 0,98).

Вывод

У широкого круга больных с ВТЭ, включая больных с тяжелой ЭЛА, прием эдоксабана один раз в сутки после завершения начальной терапии гепарином не менее эффективен по сравнению с оптимальной стандартной терапией, но сопровождается статистически значимым снижением риска развития кровотечений.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЫПОЛНЕНИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ АНГИОПЛАСТИКИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ PRAMI (PREVENTIVE ANGIOPLASTY IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION)

Источник: Wald D.S., Morris J.K., Wald N.J., et al. Preventive angioplasty in myocardial infarction // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369. – P. 1115–1123.

Предпосылки к проведению исследования

Выполнение экстренного чрескожного вмешательства на коронарных артериях (ЧВКА) с восстановлением кровотока в коронарной артерии (КА), кровоснабжающей зону инфаркта (КАКЗИ), эффективно для лечения больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* (ОИМпST). Однако у таких больных могут быть гемодинамически значимые стенозы КА, не кровоснабжающих зону инфаркта, но эффективность выполнения ЧВКА в таких артериях для профилактики развития осложнений заболевания сердца оставалась неизвестной. По мнению некоторых врачей, стенозирование в КА, не кровоснабжающих зону инфаркта, может приводить к развитию осложнений заболевания сердца, которые можно предотвратить с помощью профилактического ЧВКА в период выполнения вмешательства на КАКЗИ. Другие врачи считают, что применение лекарственной терапии, включая антиагреганты, гиполипидемические и антигипертензивные средства, достаточно для предупреждения развития таких осложнений, а риск, связанный с выполнением профилактического ЧВКА, превышает возможные преимущества.

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что выполнение профилактического ЧВКА одновременно с вмешательством на КАКЗИ приведет к снижению комбинированного показателя летальности от любой причины, а также частоты развития несмертельного инфаркта миокарда (ИМ) или устойчивой к лечению стенокардии.

Схема исследования

Многоцентровое рандомизированное слепое исследование с применением слепого метода при оценке клинических исходов, которое было выполнено в Соединенном Королевстве; средняя продолжительность наблюдения 23 мес.

Больные

В исследование включали последовательно госпитализированных больных с ОИМпST любого возраста, у которых при выполнении экстренного ЧВКА выявлялось поражение многих КА. В исследование включали только больных ОИМпST (в том числе трех больных с полной блокадой левой ножки пучка Гиса), поскольку в отличие от больных острым инфарктом миокарда без подъема сегмента *ST* (ОИМбпST), у таких больных

обычно можно точно определить КАКЗИ (часто имеется окклюзия такой КА), и легко отличить ее от КА, которые кровоснабжают другие участки миокарда.

Больных включали в исследование после выполнения ЧВКА на пораженном участке КАКЗИ во время пребывания в операционной. Допускалось включение больных в исследование только в случае успешного выполнения ЧВКА на пораженном участке КАКЗИ и наличием участка стеноза на 50% или более в одной или более в КА, которые не кровоснабжают зону инфаркта, при условии предполагаемой возможности коррекции таких стенозов с помощью ЧВКА. По мнению лечащего врача, чрескожное вмешательство на КАКЗИ, а также профилактическое ЧВКА должно было быть приемлемой тактикой.

Критерии исключения: кардиогенный шок; невозможность подписать информированное согласие по любой причине; ранее выполненное коронарное шунтирование; наличие стеноза 50% или более в таких участках КА, не кровоснабжающих зону инфаркта, как ствол левой КА или устье левой передней нисходящей артерии и огибающей КА (поскольку при таком поражении КА показано коронарное шунтирование); единственное поражение КА, не кровоснабжающей зону инфаркта, в виде ее хронической полной окклюзии (учитывая мнение о том, что выполнение ЧВКА в таких случаях редко бывает эффективным).

Вмешательство

После выполнения ЧВКА на пораженном участке КАКЗИ больных распределяли в группу одновременного выполнения профилактического ЧВКА на стенозированных участках КА, которые не кровоснабжали зону инфаркта, на 50% или более (группа профилактического ЧВКА) и группу контроля, в которой такие вмешательства не выполнялись. В каждом исследовательском центре применялась блоковая рандомизация по 4 больных в каждом блоке. Все другие решения по поводу выбора терапии больных принимались по усмотрению лечащего врача. В отсутствие стенокардии не рекомендовалось выполнение ступенчатого ЧВКА (т.е. вмешательства на стенозированных участках КА, которые не были выполнены при первом ЧВКА). При развитии стенокардии, устойчивой к лекарственной терапии, во всех случаях требовалось обследование для подтверждения ишемии миокарда с помощью объективных методов и соответственно установления диагноза устойчивой к лечению стенокардии. Только в случае подтверждения такого диагноза у больного должно было выполняться ЧВКА для устранения симптомов стенокардии.

Информацию о больных через 6 нед после рандомизации, а далее один раз в год обычно получали во время посещения ими исследовательского центра, но в некоторых случаях с помощью контакта по телефону. При каждом посещении исследовательского центра больных обследовали и регистрировали электрокардиограмму, а также получали информацию о развитии оцениваемых клинических исходов, включая дату его развития, которая должна была подтверждаться соответствующими записями медицинской документации, заполненной во время пребывания больного в стационаре. Больных регистрировали в базе данных медицинской исследовательской информационной службы,

а свидетельства о смерти автоматически посылались исследователям.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной: комбинированный показатель летальности от осложнений заболевания сердца, а также частоты развития несмертельного ИМ или устойчивой к лечению стенокардии. Кроме того, в ходе выполнения анализа основного показателя оценивали в отдельности и частоту развития каждого из включенных в него неблагоприятных исходов. Дополнительные показатели: летальность от причин, не связанных с заболеванием сердца; частота выполнения повторной реваскуляризации (ЧВКА и КШ). Все случаи развития неблагоприятных исходов, включенных в основной и дополнительный показатели, оценивались независимыми экспертами (кардиологом и кардиохирургом) в отсутствие информации о результатах распределения больных в группы применения определенной тактики лечения. Эти эксперты оценивали все случаи развития неблагоприятных исходов сначала по отдельности, а затем вместе, для каждого из пяти исследовательских центров. Результаты оценок утверждались после согласования. В случае несовпадения мнения принимали общее решение.

Результаты

В период с 2008 по 2013 г. в пяти исследовательских центрах Соединенного Королевства в исследование были включены 465 больных ОИМпST (включая трех больных с блокадой левой ножки пучка Гиса): в группе профилактического ЧВКА и в группе контроля 234 и 231 больной соответственно. В январе 2013 г. члены комитета по наблюдению за данными и безопасностью приняли решение о том, что полученного материала достаточно для того, чтобы сделать определенное заключение, в связи с чем исследование было прекращено досрочно.

В ходе наблюдения, продолжительность которого в среднем достигала 23 мес, неблагоприятные исходы, включенные в основной комбинированный показатель летальности от осложнений заболевания сердца, а также в показатель частоты развития несмертельного ИМ или устойчивой к лечению стенокардии, в группе профилактического ЧВКА и группе контроля развились у 21 и 53 больных соответственно, а частота развития таких исходов достигала 9 и 23 случаев на 100 больных соответственно (отношение риска 0,35 при 95% ДИ от 0,21 до 0,58; $p < 0,001$). Отношение риска для летальности от осложнений заболевания сердца достигало 0,34 при 95% ДИ от 0,11 до 1,08; для частоты развития несмертельного ИМ — 0,32 при 95% ДИ от 0,13 до 0,75; и для устойчивой к лечению стенокардии — 0,35 при 95% ДИ от 0,18 до 0,69.

Результаты анализа, выполненного с помощью метода Каплана—Мейера, свидетельствовали о том, что снижение риска развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, в группе профилактического ЧВКА по сравнению с группой контроля выявлялось в течение 6 мес после выполнения вмешательства и в последующем сохранялось. Выраженность эффекта не изменялась в ходе выполнения исследования ($p = 0,28$ для анализа, выполненного с помощью остатков Шонфилда). Выраженность снижения риска была сходной для смертности от осложнений

заболевания сердца, частоты развития несмертельного ИМ, устойчивой к лечению стенокардии и выполнения повторной реваскуляризации. Из компонентов основного показателя различия между группами не достигали уровня статистической значимости только по летальности от осложнения заболевания сердца ($p=0,07$). Группы не различались и по летальности от причин, не связанных с заболеванием сердца (отношение риска 1,10 при 95% ДИ от 0,38 до 3,18; $p=0,86$).

Результаты существенно не изменялись при выполнении анализа в подгруппах с учетом пяти заранее определенных ковариат (возраста, пола, наличия или отсутствия сахарного диабета, локализации инфаркта и числа КА, в которых выявлялся стеноз) или исследовательского центра. В группе профилактического ЧВКА и группе контроля ОИМпСТ развился у 2 и 9 больных соответственно, а ОИМбпСТ — у 5 и 11 больных соответственно. Развитие ИМ было обусловлено тромбозом стента в группе профилактического ЧВКА и группе контроля у 2 и 3 больных соответственно.

В группе профилактического ЧВКА по сравнению с группой контроля продолжительность вмешательства, доза облучения и объем вводимого контрастно-

го вещества статистически значимо увеличивались. Частота развития осложнений (инсульта, связанного с вмешательством; кровотечения, при котором требовалось переливание крови, или выполнение хирургического вмешательства; нефропатия, вызванная введением контраста, при которой требовалось выполнение гемодиализа, были сходными в обеих группах ($p=0,84$). Доля больных, применяющих лекарственную терапию в ходе выполнения исследования, была сходной в обеих группах. Медиана продолжительности пребывания в стационаре в обеих группах составляла 2 дня, а 95% больных были выписаны в течение 1 недели.

Вывод

У больных ОИМпСТ и поражением многих КА, которым выполняют ЧВКА на пораженном участке КАКЗИ, одновременное выполнение профилактического ЧВКА в стенозированных участках КА, которые не кровоснабжали зону инфаркта, приводило к статистически значимому снижению риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с выполнением изолированного вмешательства только на КАКЗИ.